Ictericia colestásica del primer trimestre de vida

Eduardo Chávez C.¹; Bárbara Pizarro M.¹; Gladys Guevara P.^{1,2};
Sergio Ceresa O.¹; Jorge Las Heras B.^{3,4}; Elena Kakarieka W.⁴

Cholestasis in the first three months of life

The records of 51 patients with neonatal cholestasis, which were seen from January 1980 throughout July 1991, were reviewed to stimulate timely diagnosis and therapy. Clinical features, laboratory findings and final diagnosis are described. Fifty three percent of the patients were referred to the gastroenterology unit at or after age two months even though 65% of the whole sample had acholia. The differentiation between intrahepatic and extrahepatic, bile duct, disease was based on histopathologic features, hepatic scintigraphy and evolution. Among forty two patients with intrahepatic cholestasis, twenty two had idiopathic neonatal hepatitis and twenty had specific etiologies. Of nine patients with extrahepatic disease, eight had biliary atresia and the other one had an extrinsic compression of the biliary tree, caused by local and lymph node inflammatory reaction. The outcome of the patients with intrahepatic disease was satisfactory in 30 cases, which are already alive and without hepatic damage. Only one of the nine patients with extrahepatic bile duct disease survived at the end of this study.

(**Key words:** jaundice, obstructive, cholestatic, extrahepatic, bile duct obstruction, intrahepatic, neonatal).

La ictericia colestásica representa un dilema diagnóstico para el médico, que debe decidir oportunamente, y en el plazo más corto posible, si la enfermedad es atribuible a una causa de manejo médico o a una de resolución quirúrgica, pues la atresia de vía biliar tiene mejor pronóstico si se realiza portoenteroanastomosis antes de sesenta días de vida, la lista de causas potenciales es larga y diversa y la presentación clínica puede ser indistinguible en las diferentes formas etiológicas de la enfermedad¹⁻⁷.

Con el propósito de estimular el estudio apropiado y la referencia adecuada de estos enfermos, se describe la experiencia de una unidad de gastroenterología pediátrica con los pacientes atendidos entre enero de 1980 y junio de 1991 con dicho diagnóstico.

Material y Métodos

Se revisaron las fichas de 51 pacientes atendidos en la unidad de gastroenterología del servicio de pediatría del hospital San Borja Arriarán, mediante un formulario previamente diseñado en el que se registraron la edad de la primera consulta en la unidad, edad gestacional, peso de nacimiento, sexo, presencia de acolia y coluria, esplenomegalia, bilirrubina total y directa, transaminasas, alfa-feto-proteína, gamma-glutamyltransferasa (GGT); serología para identificación de infecciones por toxoplasma, virus de rubéola, citomegalovirus, herpes virus, virus hepatitis B, tripanosomiasis (Chagas); estudio de enfermedades metabólicas: aminoacidemia aminoaciduria, sustancias reductoras en orina, además de los resultados histopatológicos, cintigráficos y de ecografía de hígado y vías biliares. Se excluyeron de este análisis los casos de colestasia secundarios a alimentación parenteral. Los resultados se expresaron en porcentajes, promedio y medianas. La clasificación definitiva de la colestasia en intra y extrahepática se basó en la evolución clínica, la cintigrafía y la biopsia hepática. Esta última no se realizó cuando se registraba evidencia de reducción de la colestasia o mejoría de las manifestaciones clínicas.

Resultados

En la tabla 1 se describen las características clínicas de los 51 pacientes estudiados, 42 (82,4%) de los cuales eran varones. Entre los cuarenta y

1. Unidad de Gastroenterología Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Borja Arriarán.
2. Departamento de Pediatría Centro, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
3. Unidad de Anatomía Patológica, Campus Centro, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
4. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Tabla 1

Ictericia colestásica del lactante menor.
Características clínicas

	CIH n (%)	CEH n (%)
Total	42	9
Sexo: masculino	30 (71,4)	2 (22,2)
femenino	12 (28,6)	7 (77,8)
Edad de consulta: > de 42 días	30 (71,4)	8 (88,9)
Peso de nacimiento (g):		
1 000 - 2 499	11 (27,5)	1 (11,1)
2 500 o más	29 (72,5)	8 (88,9)
Acolia persistente	22/39 (56,4)	9 (100)
Esplenomegalia	23/39 (58,9)	4 (44,4)

CIH: colestasia intrahepática.

CEH: colestasia extrahepática.

dos pacientes definitivamente calificados como colestasias intrahepáticas la mayoría eran varones, en cambio en los nueve afectados por atresia de vías biliares (extrahepáticas) predominaron

las mujeres. En doce casos (23,5%) el peso al nacer fue menor de 2 500 g, en once de ellos la obstrucción era intrahepática. Treinta y ocho niños (74,5%) fueron enviados a consultar después de seis semanas de edad, 31 de 49 niños en que se registró el antecedente (63,3%) tenían acolia persistente, incluyendo todos los afectados por obstrucción extrahepática y algo más de la mitad de los que sufrían obstrucciones intrahepáticas. En dos pacientes no se consignó el color de las deposiciones en la historia.

En la tabla 2 se muestran los resultados de algunos de los exámenes bioquímicos de laboratorio, cintigrafía, ecografía y biopsia hepática, destacando la ausencia de paso de marcador al intestino en los 8 casos de obstrucción extrahepática estudiados por este método y en 8 de 17 niños con colestasias intrahepáticas, así como la importancia que tiene la biopsia hepática en el diagnóstico. En la tabla 3 se expresa la distribución de los diagnósticos finales formulados, donde destaca el franco predominio del síndrome de hepatitis neonatal entre los casos de colestasia intrahepática y que, con una sola excepción en que había compresión extrínseca por una masa ganglionar, la mayoría de las extrahepáticas co-

Tabla 2

Ictericia del lactante menor: exámenes

	CIH	CEH
Total	42	9
Exámenes de laboratorio:		
Bilirrubinemia total (mg%)	8,4	9,67
Bilirrubinemia directa (%)	61,4	59,7
SGOT (UI/l)	144,6	168,0
Alfafetoproteína (mg/ml)	6 971 (23)	6 177 (4)*
Gamma-glutamyl transferasa (UI/l)	212,2 (19)	284 (6)*
Cintigrafía hepática (25)		
Con paso a intestino	9	0
Sin paso a intestino	8	8
Ecografía (36)		
Normal	24	5
Dilatación quística de colédoco	—	1
No concluyente	6	—
Biopsia hepática (31)		
Sugerente de hepatitis	17	1
Sugerente de atresia	1	8
Hipoplasia de conductillos	3	—
Hepatitis con atresia	1	—

* Entre paréntesis el total de pacientes en los cuales se realizó el examen.

Tabla 3

Ictericia del lactante menor: diagnósticos finales

CIH (n: 42)	
S. hepatitis neonatal	22
Citomegalovirus	3
Rubéola	3
Hepatitis B	1
Toxoplasmosis	1
Chagas	1
Lúes	1
Hepatitis séptica	5
Hipotiroidismo	1
Tirosinemia	1
Hipoplasia de conductillos	3
CEH (n: 9)	
Atresia biliar	8 *
Plastrón ganglionar	1

* En 3 casos se asoció a dilatación quística del colédoco.

Tabla 4

Ictericia colestásica del lactante menor: evolución

	CIH	CEH
Vivo sin daño hepático	30	—
Vivo con daño hepático	—	1
Fallecidos	4	5
Indeterminados	8 *	3 **

* Devueltos a hospital de origen

** Dos pacientes se envían para cirugía a otro hospital, uno fue devuelto a su hospital de origen.

respondía a atresia de la vía biliar, que en tres casos se acompañaba de dilatación quística del colédoco. En tabla 4 se describe la evolución clínica de estos pacientes, que en 11 casos no fue posible determinar, tres de ellos con lesiones extrahepáticas. De los pacientes con las formas intrahepáticas, 30 experimentan mejoría clínica y de laboratorio, 4 pacientes fallecieron, en 8 no se pudo precisar evolución (4 de éstos ya tenían cirrosis al momento del diagnóstico). De los pacientes con colestasia extrahepática uno fue considerado fuera de alcance quirúrgico, falleciendo a los ocho meses de edad; tres fueron derivados a otro centro asistencial para reparación quirúrgi-

ca y cinco fueron intervenidos en nuestro hospital. En todos estos últimos pacientes se confirmó la existencia de atresia de la vía biliar y se realizó un procedimiento de Kasai. Uno de ellos sobrevivió y fue devuelto a su hospital de origen, los otros cuatro fallecieron, tres en el postoperatorio inmediato y uno —operado a los tres meses de vida— a la edad de 2,5 años.

Comentario

En esta serie la mayoría de los pacientes fueron referidos a los especialistas después de la edad de sesenta días, lo que perjudica su pronóstico y justifica una labor de sensibilización, para lograr la derivación precoz desde el nivel de atención primaria, evitando retrasos al tratamiento operatorio^{6,7}.

Se ha señalado que, por razones no definidas, la hepatitis neonatal parece ser más común en varones, especialmente en aquellos nacidos prematuramente o con bajo peso de nacimiento, en contraste con la atresia de vía biliar extrahepática que ocurre más frecuentemente en niñas^{1,3,8,9}, como se confirma en nuestra experiencia. La proporción de niños con peso al nacer inferior a 2 500 g entre las colestasias intrahepáticas es inferior, sin embargo, a la esperada.

La observación de las deposiciones como parte del examen físico ha sido considerada de gran importancia, ya que deposiciones acólicas persistentes indicarían un alto grado de obstrucción^{1,10-12}. Las deposiciones coloreadas permitieron orientar el estudio a causas intrahepáticas, puesto que todos los pacientes con colestasia extrahepática tenían acolia al momento del diagnóstico, aun cuando este fenómeno también fue observado en la mitad de los que tenían lesiones intrahepáticas. Llama la atención que en dos casos de la serie no se consignó este importante dato en la historia, lo que obliga a insistir en la necesidad de no omitirlo.

La esplenomegalia, considerada generalmente asociada con infecciones congénitas, enfermedades de depósito, enfermedad hemolítica, entre otras¹¹, fue detectada en más de la mitad de los casos de colestasia intrahepática y en proporción algo menor de pacientes con obstrucción extrahepática, por lo que no fue de ayuda en el diagnóstico diferencial. La presencia de coluria no fue tabulada en este trabajo, dado que

sólo determina la presencia de colestasia y por definición la presentaban todos estos enfermos.

En un estudio de seguimiento en 56 pacientes con hepatitis neonatal, en la Universidad de Taiwán, China, consideraron que valores mayores de 15 mg/dl de bilirrubina total y 10 mg/dl de bilirrubina directa eran signos de peor pronóstico¹³. Por otra parte, Ferry y Selbi, de la Universidad de Baylor, Texas, no encontraron diferencia en los valores de bilirrubina al comparar colestasias intra y extrahepáticas³, lo que coincide con lo observado por nosotros. Los valores de transaminasas, de alfa-fetoproteína y gamma glutamil transferasa no ayudaron en el diagnóstico diferencial, lo que ha sido mencionado por otros autores^{3, 4, 8}.

La cintigrafía hepatobiliar con Tc 99 unido a ácido diisopropyl iminodiacético (DISIDA) es un procedimiento útil en la detección de la permeabilidad del árbol biliar¹²⁻²⁰. En esta serie identificó correctamente a todos los casos de colestasia extrahepática en que se empleó la prueba; sin embargo, en la mitad de los pacientes con la forma intrahepática fue también sugerente de obstrucción completa. Es importante hacer notar que el paso del radiofármaco hacia el intestino excluye una obstrucción total del tracto biliar al momento del examen³. Por esta razón es tan conveniente el empleo de la biopsia hepática como estudio complementario en estos pacientes y, además, no postergar la laparotomía más allá de la edad de 60 días.

La ecografía abdominal realizada después de 3 a 4 horas de ayuno, según algunos autores^{1, 8, 9, 11, 18, 20, 21} permitiría la evaluación del hígado y del árbol biliar. La dilatación anormal de conductos biliares y la dificultad para visualizar la vesícula biliar ayuda a sospechar atresia de vía biliar. Sin embargo, donde mayor valor tiene es en la detección de la dilatación quística del colédoco asociada a atresia de la vía biliar. El valor de este procedimiento fue limitado en la serie que se analiza, probablemente porque nuestro grupo aún no había acumulado suficiente experiencia en esta materia en el período que abarca esta observación.

La biopsia hepática es aplicable en cualquier centro hospitalario de tipo A, tiene bajo costo y prácticamente carece de inconvenientes para el paciente. La interpretación por un patólogo experimentado puede hacer el diagnóstico correc-

tamente en 90 a 95% de los casos^{1, 3, 8, 18, 21-23}. En nuestra serie fue el examen de mayor utilidad para diferenciar colestasias intra y extrahepáticas cuando la evolución clínica, la ecografía y la cintigrafía no permitían hacerlo en conjunto.

La etiología de colestasia intrahepática, al igual que lo descrito en la literatura, fue más frecuentemente calificada como hepatitis neonatal idiopática, en menor grado se identificaron causas como citomegalovirus, enfermedad de Chagas, rubéola, hepatitis B, toxoplasmosis, lues, hepatitis séptica, hipotiroidismo, tirosinemia e hipoplasia de conductillos^{1, 2, 4, 21, 24}. En los casos de atresia de vías biliares destaca la asociación con dilatación quística del colédoco en tres pacientes, lo que coincide con lo descrito por Landing en su teoría de la colangiopatía obstructiva de la infancia²².

La mala evolución de nuestros pacientes con colestasia extrahepática y la baja frecuencia de esta afección (9 casos en 11 años) nos sugiere que el manejo quirúrgico debiera efectuarse en centros que concentren este tipo de patología, adquiriendo así una experiencia más sólida en la técnica quirúrgica y manejo pre y postoperatorio. Así también, dado el escaso número de pacientes, nos parece necesaria la realización de protocolos de estudio y seguimiento comunes en los diferentes centros gastroenterológicos pediátricos, para alcanzar conclusiones más significativas.

Resumen

Se describen los hechos clínicos, de laboratorio y el diagnóstico final de 51 pacientes con ictericia colestásica del primer trimestre de la vida, observados en un hospital metropolitano de Santiago entre enero de 1980 y junio de 1991. Cincuenta y tres por ciento de los pacientes fueron enviados al especialista con dos o más meses de edad. En 65% de los casos había acolia, incluyendo los nueve con diagnóstico definitivo de obstrucción extrahepática y más de la mitad de los catalogados como obstrucciones intrahepáticas. La diferenciación entre colestasia intrahepática y extrahepática se basó en criterios histopatológicos, cintigráficos y evolutivos. De 42 pacientes con la forma intrahepática 22 correspondieron a hepatitis neonatal idiopática y el resto a causas específicas. En ocho de las coles-

tasias extrahepáticas se confirmó atresia de vías biliares y un caso compresión de vía biliar por plastrón ganglionar. La evolución de los pacientes con colestasia intrahepática fue buena en 30 (sin daño hepático). En la forma extrahepática 8 pacientes han fallecido al cerrar este estudio, siendo el único sobreviviente un niño portador de atresia de las vías biliares sometido a una operación de derivación de Kasai.

(Palabras clave: ictericia, obstructiva, colestásica, extrahepática, intrahepática, neonatal, primer trimestre.)

Agradecimientos

Al Dr. Julio Espinoza por la revisión crítica de este manuscrito.

Referencias

1. Balistreri W: Neonatal Cholestasis. *J Pediatr* 1985; 106: 171-183.
2. Mowat A: Hepatitis and Cholestasis in Infancy. En: Mowat A. ed. *Liver disorders in Childhood*, London: Butterworths, 1983; 37-71.
3. Ferry G, Selby M, Udall, Finegold M, Nichols B: Guide to Early Diagnosis of Biliary Obstruction in Infancy. *Clin Pediatr* 1985; 24: 305-311.
4. Silverman A, Roy C. Prolonged Obstructive jaundice. *Ped Clin Gastroenterol* 3^a edition, The CV. Mosby Co., St Louis. 1983; 494-556.
5. Kobayashi A, Itabashi F, Ohbe Y: Long-term prognosis in biliary atresia after hepatic portoenterostomy: Analysis of 35 patients who survived beyond 5 years of age. *J Pediatr* 1984; 105: 243-245.
6. Mieli-Vergani G, Howard E, Portman B, Mowat A: Late Referral for Biliary Atresia-Missed Opportunities for Effective Surgery. *Lancet* 1989; i: 421-423.
7. Kasai M, Suzuki H, Ohoshe E: Technique and results of operative management of biliary atresia. *World J Surg* 1978; 2: 571-580.
8. Burton E, Babcock D, Heubi J, Caelfound M: Neonatal jaundice. *South Med J* 1990; 83: 294-302.
9. Karrer, Hellr, Stewart B, Lilly J: Congenital Biliary Tract Disease. *Surgical Clin of North Am* 1990; 70: 1403-1418.
10. Greene H, Helinek G, Morán R, O Neil J: A diagnostic approach to prolonged obstructive jaundice by 24 hours collection of duodenal fluid. *J Pediatr* 1979; 95: 412-414.
11. Fitzgerald J: Cholestatic Disorders of Infancy. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 357-373.
12. Brown S, Househand K: visual stool examination-a screening test for infants with prolonged neonatal cholestasis. *S Afr Med J* 1990; 77: 358-359.
13. Chang M, Hsu H, Lee Ch, Wang T, Kao Ch: Neonatal Hepatitis: A follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 203-207.
14. Belancourt F, Larrain F, González P et al.: Cintigrafía de la vía biliar en el Síndrome icterico del lactante menor. *Rev Chil Pediatr* 1983; 54: 237-240.
15. Gerhold J, Klingensmith W, Kuni Ch et al.: Diagnosis of biliary atresia with radionuclide hepatobiliary unaging. *Radiology* 1983; 146: 499-504.
16. Altman R, Levy J: Biliary Atresia. *Pediatr Ann* 1985; 14: 481-485.
17. Rosentali L, Shaffer E, Lisbona R, Pare P: Diagnosis of hepatobiliary disease by 99 mTc-HIDA cholescintigraphy. *Radiology* 1978; 126: 467-474.
18. Kurks D, Coleman E, Filston H et al.: An imaging approach to persistent neonatal jaundice. *AJR* 1984; 142: 461-465.
19. Hung W, Su Ch: Diagnosis of atretic prolonged obstructive jaundice; Technetium 99 m hepatolite excretion study. *Pediatr Sur* 1990; 25: 797-800.
20. Torrisi J, Hallen, Velcek F: Choledocal cyst and biliary atresia in the neonate. Imaging Finding in five cases. *AJR* 1990; 155: 1273-1276.
21. Watson S, Giacoia: Cholestasis in Infancy. *Clin Pediatr* 1983; 22: 30-35.
22. Landing B: Considerations of the Pathogenesis of Neonatal Hepatitis, Biliary Atresia and Choledocal Cyst - The concept of Infantile Obstructive Cholangiopathy. *Prog Pediatr Surg* 1974; 6: 113-139.
23. Danus O, Larrain F, Latorre J: Colestasia crónica del lactante menor. *Rev Chil Pediatr* 1984; 55: 398-401.
24. Ceresa S, Rossel M, Las Heras J, Toro L, Curotto D: Hepatitis neonatal por virus Rubéola. *Rev Chil Pediatr* 1983; 54: 424-427.